

基于数据挖掘的卒中后失眠的组方用药分析^{*}

尹莲君^{1,2}, 薛道金², 黄涛^{2△}, 罗媛³

(1. 广州中医药大学第二临床医学院, 广东 广州 510405;

2. 广州中医药大学第二附属医院, 广东 广州 510370; 3. 成县人民医院, 甘肃 陇南 742500)

摘要: **目的** 基于中医传承辅助平台(V2.5), 分析中医药治疗卒中后失眠的组方用药规律。 **方法** 收集 CNKI、CBM、万方数据库中运用中药方剂治疗卒中后失眠的文献, 筛选并建立数据库, 运用中医传承辅助系统软件(V2.5)集成数据挖掘方法, 探索用药规律。 **结果** 共筛选出文献 102 篇, 涉及方剂 105 首, 涉及中药 138 味, 高频药对 10 对, 挖掘出新处方 7 首。 **结论** 卒中后失眠治疗以安神药为主, 辅以化痰利湿, 补虚活血药。

关键词: 卒中后失眠; 组方规律; 中医传承辅助系统; 数据挖掘

中图分类号: R277.7

文献标志码: A

文章编号: 1000-2723(2019)02-0083-05

DOI: 10.19288/j.cnki.issn.1000-2723.2019.02.017

The Study of Medicine Composition Rule on Treating Insomnia after Cerebral Apoplexy Based on Data Mining

YIN Lianjun^{1,2}, XUE Daojin², HUANG Tao², LUO Yuan³

(1. The Second Clinical Medical College, Guangzhou University of Chinese Medicine, GuangZhou 510405, China;

2. The Second Affiliated Hospital of Guangzhou University of Chinese Medicine, GuangZhou 510370, China;

3. Cheng County People's Hospital, LongNan 742500, China)

ABSTRACT: **Objective** Based on the traditional Chinese medicine inheritance platform(V2.5), analyze the prescriptions of traditional Chinese medicine for the treatment of insomnia after stroke. **Methods** The literatures on the treatment of post-stroke insomnia by using traditional Chinese medicine prescriptions in CNKI, CBM and Wanfang database were collected, and the database was selected and established. The data mining method was explored by using TCM inheritance auxiliary system software (V2.5) to explore the prescription rules. **Results** A total of 102 articles were selected, involving 105 prescriptions, involving 138 flavors of traditional Chinese medicine, 10 pairs of high-frequency medicines, and 7 new prescriptions. **Conclusion** Insomnia after stroke treatment is mainly based on tranquilizers, supplemented by phlegm and dampness, and tonic and blood.

KEY WORDS: insomnia after cerebral apoplexy; prescription; TCM heritage; data mining

脑卒中, 又称脑血管意外, 包括缺血性卒中、出血性卒中及短暂性脑缺血发作, 其具有高发病率、高复发率、高致残率的特点, 是全球人口和死亡的首要原因^[1]。失眠是脑卒中患者常见的并发症之一, 在我国, 卒中后失眠的发生率约为 18.75%~77.25%^[2], 主要表现为过度睡眠、昼夜颠倒、睡眠相关性呼吸障碍等, 严重

影响患者的神经功能恢复及身心健康, 甚至可增加卒中复发率及死亡率^[3]。本研究搜集、整理了近 10 年来中药治疗卒中后失眠的文献, 运用中医传承辅助系统(V2.5)进行数据统计分析, 挖掘中医药治疗卒中后失眠的用药规律, 以期临床遣方用药及新方研发提供参考。

收稿日期: 2019-04-04

^{*} 基金项目: 广东省中医药管理局科研项目(20181111)

第一作者简介: 尹莲君(1994-), 女, 在读硕士研究生, 研究方向: 中西医结合脑病。

△通信作者: 黄涛, E-mail: arteries@163.com

1 资料与方法

1.1 文献来源 以中国期刊全文数据库 (CNKI)、中国医学生物医学数据文献库 (CBM)、万方数据库作为本研究的数据源,检索年限为设定为 2009–2018 年,采用主题词、关键词、题名检索途径,检索词包括“卒中”或“中风”或“脑出血”或“脑梗死”,并“失眠”或“睡眠障碍”或“不寐”或“不得眠”等,在机检的基础上结合手动检索,检索出所有关于中药方剂治疗卒中后失眠的文献。

1.2 纳入标准 ①有关于中医药治疗卒中后失眠涉及处方用药的各种临床研究文献,包括随机对照试验、名家医案、病例分享、固定方加减;②被选处方中方剂组成固定、药味及药量记载完整,且疗效确切;③医案中多次复诊的病案,采用首次治疗且效果显著的方剂录入。

1.3 排除标准 ①综述类型及会议论文;②动物实验及药理研究类型文献;③无明确方剂组成及剂量的文献;④方药组成完全相同,或同一作者发表多篇文章,均选择近期所发表文献录入;⑤临床研究型文章病例数在 30 例以下,且有效率低于 80% 的文献。

1.4 数据录入及核对 由双人独立筛选文献,共筛选出符合标准文献 102 篇,涉及处方 105 首,将所得方剂通过中医传承辅助系统 (V2.5)–临床采集版面录入,录入由双人双机独立执行,并由双人共同负责数据审核,保证数据的准确性。中药名校准参考《中国药典》(2015 版),确保方剂分析准确,例如:“丹皮”统一为“牡丹皮”,“仙灵脾”统一为“淫羊藿”,“白茯苓”“赤茯苓”统一改为“茯苓”等;方剂中未表明炮制方法的药物,如甘草、黄芪则按生者计。

1.5 数据分析 通过“中医传承辅助系统(V2.5)”中“数据分析”系统中“方剂分析”功能,对录入方剂进行药物四气五味、频次、组合关联、熵聚类分析。

2 结果

2.1 药物四气五味及归经 对录入数据库 105 首方剂,涉及中药 138 味进行“四气、五味、归经”统计,将所需要数据导出 Excel 进行图表绘制。四气、五味见表 1,归经分析见图 1。

表 1 卒中后失眠的四气、五味分布

四气		五味	
温	391	甘	576
寒	353	苦	486
平	307	辛	397
		酸	150

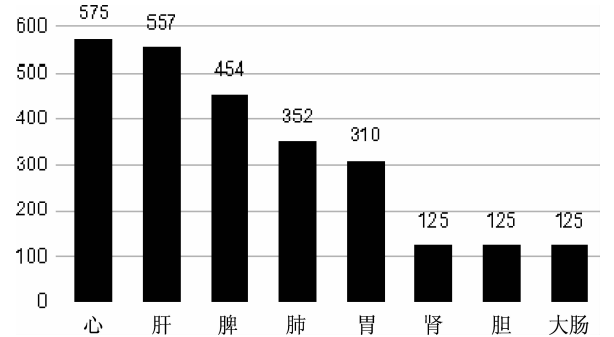


图 1 药物归经统计

2.2 药物频次分析 对录入进数据库中的 105 首方剂进行药物频次统计,使用频率超过 20 次及以上的药物共有 16 味,排在前 5 的分别是:酸枣仁(养心安神药)、茯苓(利水渗湿药)、当归(养血补血药)、川芎(活血化痰药)、甘草(补虚药)。见表 2。

表 2 处方中出现频次≥20 药物分布

中药名称	频次	中药名称	频次
酸枣仁	60	白芍	28
茯苓	51	柴胡	26
当归	41	黄连	24
川芎	40	生地黄	23
甘草	38	陈皮	22
远志	34	黄芩	22
石菖蒲	29	合欢皮	21
夜交藤	28	茯神	20

2.3 基于关联规则的组方规律分析 运用中医传承辅助平台 (V2.5) 中“组方规律”系统,设置支持度个数为 20,置信度为 0.8,选择“用药模式”,得出 8 味常用药物,常用药对 10 组,其中频次最高的组合为:茯苓–酸枣仁。置信度前 10 的药对关联规律,见表 3;关联规则药对,见表 4;网络可视化展示,见图 2。

表 3 常用药对及频次分布

序号	药物	频数	序号	药物	频数
1	茯苓,酸枣仁	32	6	甘草,酸枣仁	22
2	当归,酸枣仁	25	7	茯苓,远志	22
3	川芎,酸枣仁	24	8	酸枣仁,远志	22
4	酸枣仁,夜交藤	23	9	陈皮,茯苓	21
5	甘草,茯苓	22	10	川芎,当归	21

表 4 方剂中药物关联组合规律(置信度>0.85)

序号	规则	置信度
1	陈皮->茯苓	0.954545
2	红花->桃仁	0.941176
3	陈皮,甘草->茯苓	0.9375
4	黄芪->当归	0.894737
5	桃仁->红花	0.888889
6	桃仁->川芎	0.888889
7	红花->川芎	0.882353

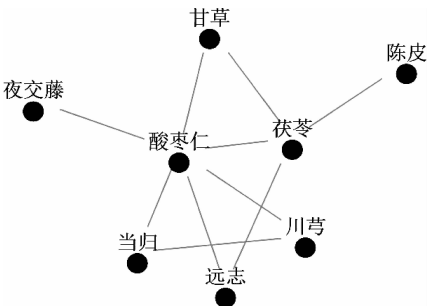


图 2 卒中后失眠治疗方剂中核心药物网络图

2.4 基于无监督的熵层次聚类分析 在以上核心药物的提取基础上,运用系统复杂系统熵聚类进行核心组合分析统计,得到 6 个核心新方剂,具体详见表 5、图 3。

表 5 基于熵聚类的新方组合

序列号	新方组合
1	竹茹 _ 茯苓 _ 法半夏 _ 川芎 _ 陈皮 _ 黄连
2	黄芩 _ 桃仁 _ 黄连 _ 川芎 _ 红花
3	半夏 _ 合欢皮 _ 石菖蒲 _ 酸枣仁 _ 知母
4	栀子 _ 神曲 _ 苍耳子 _ 龙胆
5	茯苓 _ 枳实 _ 茯神 _ 竹茹 _ 陈皮
6	胆南星 _ 大黄 _ 水蛭 _ 瓜蒌
7	桃仁 _ 茯苓 _ 当归 _ 陈皮 _ 黄连

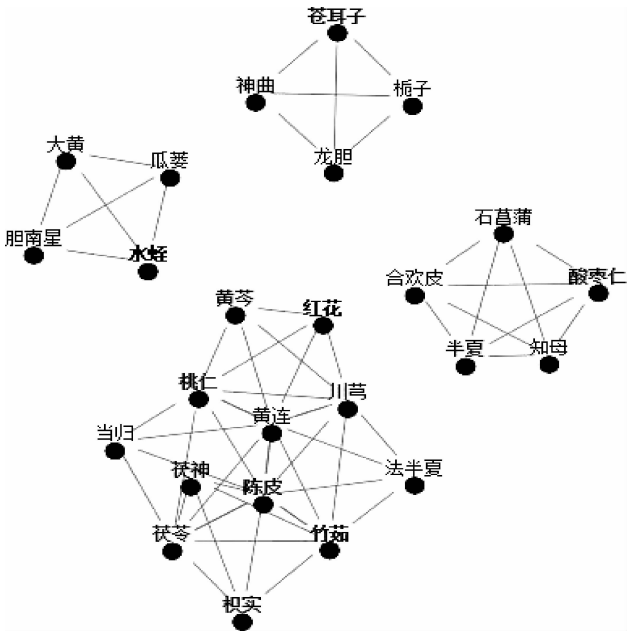


图 3 新方关联网络图展示

3 讨论

失眠是脑卒中后常见的并发症之一,有研究^[4]对 277 个卒中病人进行为期 4 个月的卒中后综合心理评估,结果表明,57%的卒中病人存在失眠。脑卒中患者睡眠结构的改变受多种因素影响:(1)神经组织的损伤(与睡眠觉醒周期的产生和维持相关结构的直接损伤)、脑水肿形成、脑损伤后神经递质的改变。脑卒中后损害睡眠觉醒系统可直接影响睡眠结构,导致入睡困难及早醒、睡眠维持障碍、日间过度睡眠、睡眠周期颠倒^[5]。脑卒中后可引起多种神经递质失调,例如 5-羟色胺(5-hydroxytryptamine,5-HT)、去甲肾上腺素(norepinephrine,NE)和 γ -氨基丁酸(γ -aminobutyric acid,GABA)的减少均可引起睡眠障碍。卒中部位在丘脑、基底节和内囊等区域,则可直接导致去甲肾上腺素和 5-羟色胺的传递受阻,患者血清中 NE 及 5-HT 均减少,从而引起睡眠周期紊乱^[6];(2)卒中后的肢体活动受限、疼痛等不适因素增加也可导致睡眠障碍。当脑梗死或脑出血为皮质下(包括基底节区及放射冠区)和脑干区域(包括椎体束)时,可影响对运动系统输出及睡眠觉醒的转换,导致不安腿综合征(RLS)及周期性肢体运动(PLMS)、睡眠节律运动障碍征等,直接影响患者睡眠^[7],而中风后所导致的疼痛、异样感觉、活动受限等不适也可以直接影响患者睡眠,疼痛不仅会引起失眠,也会促进内源性物质释放,增加应激反应,进而影响神经、心血管、呼吸、内分泌

泌、胃肠道等众多系统功能^[8]。(3)医院的环境及患者的社会心理因素也是影响睡眠的重要原因^[9]。中风后患者对病情恐惧,对预后担忧,牵挂家人或经济负担等原因,都是造成或加重脑卒中患者失眠的重要因素,加之对住院环境的不适应,病房声、光等刺激也是加重睡眠障碍的重要原因^[10]。

卒中后失眠可加重高血压、糖尿病等引起脑卒中的基础疾病,增加脑卒中的复发率,且严重的睡眠障碍可引起患者焦虑、抑郁等精神疾病,影响患者生活质量及康复^[11]。近年来,睡眠障碍与脑血管病的相互关系成为研究热点,卒中后失眠应早期识别并给予及时治疗已形成共识^[12]。目前,卒中后失眠治疗多是在基础治疗上给与镇静催眠药及抗抑郁药物,但药物性睡眠易出现“宿醉”现象,影响脑卒中后患者的神经功能恢复,存在药物依赖性、肝肾损害性,且长期效果不稳定^[13]。中药治疗本病疗效确切,副作用小,近年来有诸多中药治疗卒中后失眠的临床研究,但信息分散,缺乏系统总结及规律分析。本研究通过数据挖掘的方法,提取中医药在临床应用过程中积累的分散且复杂的信息,总结潜在的规律,以期更有效地指导临床。

在本研究中,经过中医传承辅助系统(V2.5)的统计分析,卒中后失眠的方剂中药性多温、寒并用,药味则多以甘、苦为主。《灵枢·大惑论》有云:“卫气不得入于阴,常留于阳则阳气满,阳气满则阳跷盛,不得入于阴则阴气虚,故不得眠也。”故而寒温并用,以调节阴阳,以期达到阴平阳秘,精神乃至之功效。本研究中卒中后失眠多用甘、苦之药,甘-能补能和能缓,苦-能泄能燥能坚,二者并用,可奏补虚泄实之功效,也符合《景岳全书·卷十八·不寐》^[14]中所言:“责之虚实,补其不足,损其有余,调和阴阳。”的治则。在药频率统计上,频率较高为酸枣仁、茯苓、当归、川芎、甘草、远志、石菖蒲;通过聚类分析提取了 10 个常用药对,关联规则分析亦显示了酸枣仁、茯苓、当归、川芎、甘草、远志等为卒中后失眠的常配伍药物,体现了卒中后不寐的主要治法应以补益心脾,养血安神,滋阴清热为主。《长沙药解》一书中总结了酸枣仁的功效,言其:“宁心胆而除烦,敛神魂而就寐。”现在药理学研究也证实,酸枣仁中富含的总皂甙、黄酮及生物碱成分能调节失眠大鼠模型的 GLU 水平,提高 5-HT、GABA 水平,调节 GLU 受体的表达,从而达到镇静催眠效果^[15]。

茯苓,有健脾宁心之功效,《神农本草经》^[16]言其有“久服安魂养神,不饥延年”之功效。当归,为补血圣药,有调补心脾之功效,在中风后心脾两虚不寐中常用。《日华子本草》说:“甘草,安魂定魄,补五劳七伤,一切虚损、惊悸、烦闷、健忘。”^[17]中风患者多瘀多痰,川芎为血中气药,有行气活血之效;石菖蒲可宁神益智,远志可交通心肾,二者在失眠用方中常合用^[18]。

卒中后失眠病因复杂,证型多样,基于中医传承辅助平台分析总结用药规律,具体体现在以下方面:①卒中失眠高频中药为酸枣仁、茯苓、当归、川芎,酸枣仁性酸,善收敛^[19],这与失眠阳不入阴的病机相符合,而茯苓、当归、川芎组合体现了中风病化痰、补虚、活血的治疗原则,体现了标本兼故、治病求源等思想;②在治疗卒中后失眠的药物选择上,优先可选酸枣仁、茯苓、当归、川芎、甘草、远志、石菖蒲等;③药对使用上可选茯苓-酸枣仁、当归-酸枣仁、川芎-酸枣仁、酸枣仁-夜交藤;④候选新方优先考虑竹茹、茯苓、法半夏、川芎、陈皮、黄连等。

应用数据挖掘技术对中药治疗中风后失眠文献整理有重要意义,其结果可为临床提供一定参考,但本研究尚存在许多不足之处:(1)本研究基于数据库的全面海量挖掘,由于诸多临床研究文献许多未注明特定证型,故忽略了辨证对本研究的影响;(2)在录入名家典型医案时,涉及到用药经验,特殊炮制方法的影响,有待于进一步的完善、细化及补充。基于数据挖掘所演变的新方,亦待于临床上进一步验证。

参考文献:

- [1] 中华医学会神经病学分会脑血管病学组缺血性卒中二级预防指南撰写组. 中国缺血性脑卒中和短暂性脑缺血发作二级预防指南 2010 [J]. 中华神经科杂志, 2010, 43 (2): 154-160.
- [2] 刘中霖, 陶恩祥. 脑卒中患者睡眠障碍的临床异质性研究 [J]. 中山大学学报(医学科学版), 2010, 31(5): 681-684.
- [3] BROWN D L, MCDERMOTT M, MOWLA A, et al. Brainstem infarction and sleep-disordered breathing in the BASIC sleep apnea study [J]. Sleep Medicine, 2014, 15(8): 887-891.
- [4] RAMAR K, SURANI S. The relationship between sleep disorders and stroke [J]. Postgrad Med, 2010, 122(6): 145-153.
- [5] 虞金霞, 陈贵海. 睡眠障碍与卒中及其危险因素 [J]. 中国临床医生杂志, 2017, 45(8): 10-13.
- [6] HOSINIAN M, QUJEQ D, AHMADI A A. The relation be-

- tween GABA and L-Arginine levels with some stroke risk factors in acute ischemic stroke patients [J]. Mol Cell Med, 2016,5(2):100-105.
- [7] SECHI G,AGNETTI V,GALISTU P,et al. Restless legs syndrome and periodic limb movements after ischemic stroke in the right lenticulostriate region [J]. Parkinsonism Relat Disor,2008,14(2):157-160.
- [8] 王煜,罗澍,李婷,等. 脑卒中患者睡眠障碍的临床分析[J]. 临床医学研究与实践,2018,3(11):12-13.
- [9] RAMAR K,SURANI S. The relationship between sleep disorder and stroke[J]. Postgrad Med,2010,122(6):145-153.
- [10] 赵丹. 神经内科住院病人睡眠障碍的原因分析及护理干预[J]. 黑龙江医药科学,2017,40(5):69-70.
- [11] 蔡萍,金鹤. 脑卒中患者睡眠障碍的影响因素与研究进展[J]. 上海护理,2010,10(3):79-81.
- [12] 匡良洪,赵蓉. 院内脑卒中 39 例临床分析[J]. 中国实用神经疾病杂志,2014,17(3):25-27.
- [13] 张鹏,赵忠新. 《中国成人失眠诊断与治疗指南》解读[J]. 中国现代神经疾病杂志,2013,13(5):363-367.
- [14] 张景岳. 景岳全书[M]. 太原:山西科学技术出版社,2006:212.
- [15] 张斌,张晓双,白黎明. 酸枣仁汤对睡眠剥夺大鼠认知功能和胆碱能系统的影响 [J]. 西北药学杂志,2015,30(5):589-591.
- [16] 宋向文,王德群,韩邦兴. 《神农本草经》石蚕考证[J]. 中药材,2015,38(2):398-400.
- [17] 国家中医药管理局《中华本草》编委会. 中华本草第五册[M]. 上海:上海科学技术出版社,1999:500.
- [18] 黄培初,杨舒颖,高敏. 高敏教授治疗慢性失眠症用药规律探讨 [J]. 世界中西医结合杂志,2018,13 (11):1501-1504.
- [19] 钟赣生. 中药学[M]. 北京:中国中医药出版社, 2012:336.

(上接第 77 页)

- [5] 石学敏. 针灸学[M]. 北京:中国中医药出版社,2007:113.
- [6] 唐有为. 膻中穴针刺安全深度的探讨(1)[J]. 国外医学(中医学分册),2001(2):105.
- [7] 罗继珍. 艾灸膻中等穴配合负压吸乳器对产后泌乳的干预效果研究[J]. 中国中医药现代远程教育,2018,16(22):151-153.
- [8] 张代碧,王官丽,代继红,等. 穴位艾灸法促进产后早期泌乳的临床观察[J]. 中国社区医师,2018,34(25):88-89.
- [9] 柴铁劬. 针灸穴名解 [M]. 北京:科学技术文献出版社,2009:44.
- [10] 战文翔,王德敬,吴爱芳,等. 粗针透刺膻中穴对急性加重期慢性阻塞性肺疾病 BODE 指数及生活质量的影响 [J]. 中国中医基础医学杂志,2013,19(10):1187-1189.
- [11] 徐有功,杨晓仙. 手法治疗小儿慢性支气管炎 60 例[J]. 陕西中医,2000,21(8):363.
- [12] 于洋. 基于期刊类文献数据挖掘针灸治疗咳嗽的腧穴优选与配伍规律谱研究[D]. 长春:长春中医药大学,2017.
- [13] 刘峰,黄晓红,吴凡. 心主、心包、膻中内涵及关系辨析 [J]. 上海中医药杂志,2017,51(3):35-37.
- [14] 陈霞,卢圣锋,朱冰梅,等. 针灸治疗冠心病临床选穴规律的数据挖掘研究 [J]. 南京中医药大学学报,2014,30(5):417-421.
- [15] 王莉荔. 膻中穴刺激对心脏骤停大鼠心肺复苏有效性的研究[D]. 北京:中国人民解放军医学院,2015.
- [16] 赵树玲,于德茹,林发亮. 单灸膻中穴治疗心动过缓[J]. 中国针灸,2010,30(2):169.
- [17] 张伯礼,薛博瑜. 中医内科学[M]. 北京:人民卫生出版社,2002:141.
- [18] 丁秀芳,刘方铭. 针刺天突配合按揉膻中治疗癌性呃逆 26 例[J]. 中国针灸,2014,34(8):746.
- [19] 龚建强,韩琦,李洪海,等. 针灸治疗呕吐的用穴规律分析[J]. 针灸临床杂志,2016,32(10):70-73.
- [20] 宋杨杨,倪光夏. 从通调三焦论治月经病 [J]. 环球中医药,2018,11(6):866-868.
- [21] 刘爱平,吴跃峰,王继红,等. 赖新生教授膻中穴配穴经验介绍[J]. 上海针灸杂志,2016,35(10):1151-1153.
- [22] 权青云,张愉,孙鹃,等. 暗示及针灸治疗癔症性失语 12 例疗效观察 [J]. 武警后勤学院学报(医学版),2015,24(7):552-553.